

PCT

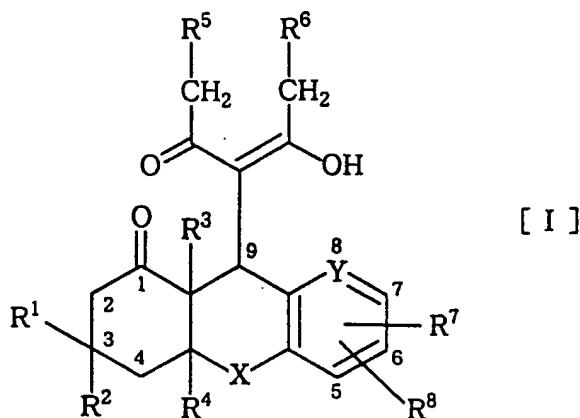
世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 311/82, 311/96, 335/10, 491/052, A61K 31/35, 31/38, 31/44	A1	(11) 国際公開番号 WO99/15516
		(43) 国際公開日 1999年4月1日(01.04.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04314		(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) 国際出願日 1998年9月25日(25.09.98)		
(30) 優先権データ 特願平9/278120 1997年9月25日(25.09.97) JP		
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo, (JP)		
(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 深見竹広(FUKAMI, Takehiro)[JP/JP] 袋田尚宏(FUKURODA, Takahiro)[JP/JP] 金谷章生(KANATANI, Akio)[JP/JP] 伊原正樹(IHARA, Masaki)[JP/JP] 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki, (JP)		
		添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前の公開 ; 補正書受領の際には再公開される。
(54) Title: NOVEL NEUROPEPTIDE Y RECEPTOR ANTAGONISTS		
(54) 発明の名称 新規神経ペプチドY受容体拮抗剤		
(57) Abstract		
		Compounds represented by general formula (I) or salts thereof and neuropeptide Y receptor antagonists containing the same as the active ingredient wherein R¹ represents hydrogen or lower alkyl; R² represents lower alkyl, or R¹ and R² may form together lower alkylene optionally having oxygen interposed therein; R³ and R⁴ represents hydrogen at the same time or may form together a single bond; R⁵ and R⁶ represent hydrogen at the same time or may form together lower alkylidene optionally having oxygen interposed therein; R⁷ and R⁸ independently represent each hydrogen, halogeno, nitro, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, aryl, aralkyloxy, di(lower alkyl)amino, lower alkoxy carbonylamino or aryl carbonylamino, or R⁷ and R⁸ may form together lower alkylene or a benzene ring ortho-fused with the adjacent ring; X represents oxygen or sulfur; and Y represents methine or nitrogen.

(57)要約

本発明は一般式 [I]



[式中、R¹は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又はR²と一緒にあって酸素原子が介在してもよい低級アルキレン基を意味し；R²は低級アルキル基を意味するか、又はR¹と一緒にになって前記の意味を有し；R³及びR⁴は同時に水素原子を意味するか、又は両者が一緒になって単結合を意味し；R⁵及びR⁶は同時に水素原子を意味するか、又は両者が一緒になって酸素原子が介在してもよい低級アルキリデン基を意味し；R⁷及びR⁸は独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アリール基、アラルキルオキシ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキカルボニルアミノ基若しくはアリールカルボニルアミノ基を意味するか、又は両者が一緒になって、低級アルキレン基、若しくは隣接する環とオルト縮合するベンゼン環を意味し；Xは酸素原子又は硫黄原子を意味し；Yはメチル基又は窒素原子を意味する]で表される化合物又はその塩及びそれらを有効成分とする神経ペプチドY受容体拮抗剤に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スウェーデン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴー
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドavia	TJ タジキスタン
BF ブルギア・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサオ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	共和国	TT トリニダッド・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モーリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴー	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ユーゴースラビア
C1 コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノルウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	

明 細 書

新規神経ペプチドY受容体拮抗剤

5

技 術 分 野

本発明は医薬の分野において有用である。更に詳しくは、本発明の化合物は、神経ペプチドY受容体拮抗物質として、各種の循環器系疾患、中枢神経系疾患、代謝系疾患等の処置剤として有用である。

10

背 景 技 術

15

神経ペプチドY（以下NPYと称す）は36アミノ酸からなるペプチドであり、1982年、立元等によりブタ脳より初めて単離された〔ネイチャー（Nature）、296巻、659頁（1982年）〕。NPYは中枢神経系及び末梢神経系に広く分布し、神経系における最も多量に存在するペプチドの一つであり、生体において多様な機能を司っている。即ち、NPYは中枢において食欲促進物質として働くとともに、各種ホルモンの分泌又は神経系の作用を介して脂肪蓄積を顕著に促進する。NPYの脳室内連続投与はこれらの作用に基づき、肥満及びインスリン抵抗性を誘発することが知られている。また、感情の制御や中枢自律神経系の機能等にも関係している。更に、末梢では、NPYは交感神経終末にノルエピネフリンと共に存し、交感神経系の緊張性と関係している。NPYの末梢投与は血管収縮を引き起こし、またノルエピネフリンを初めとする他の血管収縮物質の作用を増強することが知られている〔インターナショナル・ジャーナル・オブ・オベシティ（International Journal of obesity）、19巻、517頁（1995年）；エンドクリノロジー（Endocrinology）、133巻、1753頁（1993年）；ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー（British Journal of Pharmacology）、95巻、419頁（1988年）〕。

20

NPYの作用は中枢又は末梢神経系に存在するNPY受容体との結合を介して発現される。したがって、NPY受容体拮抗剤は、NPYの作用発現を阻止す

25

30

5 ることができ、その結果、NPYが関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管攣縮等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆等の中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患又は線内障等の予防又は治療における有用性が期待できる〔トレンド・イン・ファーマコロジカル・サイエンス (Trends in Pharmacological Sciences)、15巻、153頁 (1994年)〕。

10 本発明に係る化合物と構造的に関連する化合物は、スペクトロキミカ・アクタ (Spectrochim. Acta)、Part A、51巻、2525頁 (1995年)；ケミカル・アブストラクツ (Chemical Abstracts)、抄録番号 85 : 32761；ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Eur.J.Med.Chem.)、23巻、2号、111頁 (1988年)；ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J.Organic Chemistry)、31巻、5号、1639頁 (1966年)；特開昭49-125364号公報、米国特許3414587号公報、米国特許3454577号公報、米国特許3536757号公報及び米国特許3539590号公報等に開示されている。

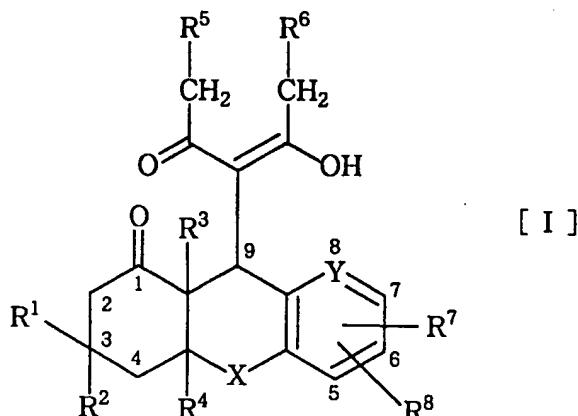
15 しかしながら、当該化合物のNPY拮抗作用については全く開示も示唆もされていない。

発明の開示

20 本発明の目的は、NPY拮抗作用を有する新規な薬剤を提供することにある。

本発明者らは、一般式 [I]

5



10

[式中、R¹は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又はR²と一緒にあって酸素原子が介在してもよい低級アルキレン基を意味し；R²は低級アルキル基を意味するか、又はR¹と一緒にあって前記の意味を有し；R³及びR⁴は同時に水素原子を意味するか、又は両者が一緒にあって単結合を意味し；R⁵及びR⁶は同時に水素原子を意味するか、又は両者が一緒にあって酸素原子が介在してもよい低級アルキリデン基を意味し；R⁷及びR⁸は独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アリール基、アラルキルオキシ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキカルボニルアミノ基若しくはアリールカルボニルアミノ基を意味するか、又は両者が一緒にあって、低級アルキレン基、若しくは隣接する環とオルト縮合するベンゼン環を意味し；Xは酸素原子又は硫黄原子を意味し；Yはメチン基又は窒素原子を意味する]で表される化合物（ただし、9-(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセン-1-イル)-3,3-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン、9-(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセン-1-イル)-5-メトキシ-3,3-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン及び9-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-オキソ-1-シクロヘキセン-1-イル)-3-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オンを除く）がNPY拮抗作用を有することを見出し、本発明を完成した。

本発明化合物 [I] は、NPY 拮抗作用を有するため、NPY が関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管攣縮等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆等の中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患又は線内障等の処置剤として有用である。

特に、本発明化合物 [I] は、例えば過食症、肥満症、糖尿病等の処置剤として有用である。

本発明は、一般式 [I] で表される化合物又はその塩及びその用途に関する。本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味し、中でもフッ素原子、塩素原子、臭素原子等、より好ましくはフッ素原子等が好適である。

「低級アルキル基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。

「低級アルコキシ基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられ、中でもメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等、より好ましくはメトキシ基等が好適である。

「アリール基」とは、炭素数6ないし11のアリール基を意味し、例えばフェニル基、ナフチル基等が挙げられ、中でもフェニル基等が好適である。

「アラルキルオキシ基」とは、前記アリール基を有する前記低級アルコキシ基を意味し、例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基等が挙げられ、中でもベンジルオキシ基等が好適である。

「ジ低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基によりジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロ

ピルアミノ基等が挙げられ、中でもジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

「低級アルコキシカルボニルアミノ基」とは、前記低級アルコキシ基を有するアルコキシカルボニルアミノ基を意味し、例えばメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルアミノ基、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ基等が挙げられ、中でもイソプロポキシカルボニルアミノ基等が好適である。
5

「アリールカルボニルアミノ基」とは、前記アリール基を有するアリールカルボニルアミノ基を意味し、例えばベンゾイルアミノ基、1-ナフトイルアミノ基、2-ナフトイルアミノ基等が挙げられ、中でもベンゾイルアミノ基等が好適である。
10

「低級アルキレン基」とは、炭素数2ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキレン基を意味し、例えばエチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペ
15

ンタメチレン基、ヘキサメチレン基等が挙げられる。

「酸素原子が介在してもよい低級アルキレン基」とは、前記低級アルキレン基又は該アルキレン基の任意の1のメチレン基が酸素原子によって置き換えられた基を意味し、例えばエチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペ
20

ンタメチレン基、ヘキサメチレン基、2-オキサトリメチレン基、2-オキ
サテトラメチレン基、2-オキサペンタメチレン基、3-オキサペンタメチ
レン基、2-オキサヘキサメチレン基、3-オキサヘキサメチレン基等が挙げら
れ、該基は隣接する環炭素とともに、例えばシクロプロパン環、シクロブタ
ン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、オキセタ
ン環、オキソラン環、オキサン環、オキセパン環等を形成する。
25

「酸素原子が介在してもよい低級アルキリデン基」とは、炭素数2ないし6の直鎖状、分岐状若しくは環状のアルキリデン基又は該アルキリデン基の任
意の1のメチレン基が酸素原子によって置き換えられた基を意味し、例えば
エチリデン基、イソプロピリデン基、1-エチルプロピリデン基、シクロプロ
ピリデン基、シクロブチリデン基、シクロペンチリデン基、シクロヘキシリ
30

デン基、テトラヒドロピラン-4-イリデン基等が挙げられ、中でもイソプロ

ピリデン基、1-エチルプロピリデン基、シクロブチリデン基、シクロペンチリデン基、シクロヘキシリデン基等が好適である。

一般式 [I] で表される化合物の「塩」とは、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、例えばアミノ置換基等の塩基性基に基づく酸付加塩の塩類等が挙げられる。

該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、スマーリ酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

「処置剤」とは各種疾患に対して治療及び／又は予防の目的で供せられる薬剤を意味する。

前記一般式 [I] で表される本発明の化合物を更に具体的に開示するため、式 [I] において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて更に詳細に説明する。

本明細書では、キサンテン骨格の位置番号は、原則として一般式 [I] において当該骨格に付した位置番号か、又は必要に応じて該位置番号にプライムをつけて表現する。

R¹は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又はR²と一緒にになって酸素原子が介在してもよい低級アルキレン基を意味する。

R¹の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。

R¹及びR²と一緒にになって意味する「酸素原子が介在してもよい低級アルキレン基」としては、例えばトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基等が好適である。

R²は低級アルキル基を意味するか、又はR¹と一緒にになって前記の意味を有する。

R²の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。

R³及びR⁴は同時に水素原子を意味するか、又は両者が一緒にになって単結合を意味する。

R³及びR⁴としては、両者が一緒にになって単結合を意味するときが好適であ

る。

R⁵及びR⁶は同時に水素原子を意味するか、又は両者が一緒になって酸素原子が介在してもよい低級アルキリデン基を意味する。

R⁵及びR⁶としては、両者が一緒になって酸素原子が介在してもよい低級アルキリデン基を意味するときが好適である。

R¹、R²、R⁵及びR⁶の好ましい態様としては、例えば、R¹及びR²がともに低級アルキル基であり、かつR⁵及びR⁶が一緒になって直鎖状又は分岐状の低級アルキリデン基であるとき、又はR¹及びR²が一緒になって酸素原子が介在してもよい低級アルキレン基であり、かつR⁵及びR⁶が一緒になって酸素原子が介在してもよい環状の低級アルキリデン基であるとき等が挙げられる。

R⁷及びR⁸は独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アリール基、アラルキルオキシ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキカルボニルアミノ基若しくはアリールカルボニルアミノ基を意味するか、又は両者が一緒になって、低級アルキレン基、若しくは隣接する環とオルト縮合するベンゼン環を意味する。

R⁷又はR⁸の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、イソブロピル基、tert-ブチル基等、より好ましくはメチル基、エチル基等が好適である。

R⁷及びR⁸が一緒になって意味する「低級アルキレン基」としては、例えばトリメチレン基、テトラメチレン基等が好適であり、該基の両端が一般式 [I] で表される化合物の5位及び6位にそれぞれ結合するときがより好ましい。

R⁷及びR⁸が一緒になって隣接する環とオルト縮合するベンゼン環を意味する場合は、当該ベンゼン環が一般式 [I] で表される化合物の5位及び6位と縮合するときが好適である。

R⁷及びR⁸としては、両者がそれぞれ5位又は6位に存在し、かつ独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基であるときが好適である。

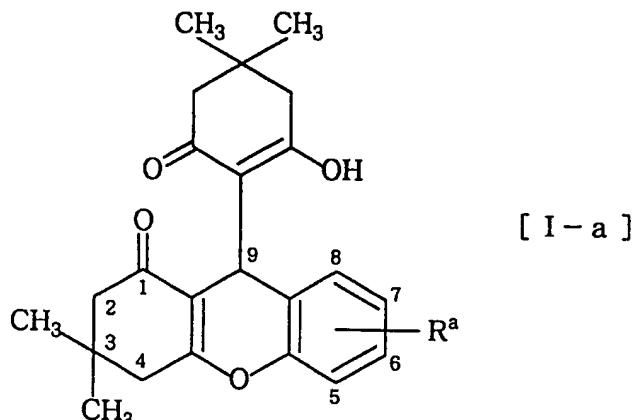
Xは酸素原子又は硫黄原子を意味するが、酸素原子が好適である。

Yはメチン基又は窒素原子を意味するが、メチン基が好適である。

一般式 [I - a]

5

10



[I - a]

[式中、R^aはハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基又はジ低級アルキルアミノ基を意味する(ただし、R^aがメトキシ基のとき、5位への置換を意味しない)]で表される化合物は、一般式[I]で表される化合物に含まれる。

15

一般式[I-a]で表される化合物のうち、特にR^aがフッ素原子であって、5位への置換体である化合物又はR^aがメトキシ基であって、6位への置換体である化合物が好適である。

20

本発明の化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合があるが、本発明の化合物はこれら全ての立体異性体及び互変異性体並びにそれらの混合物をも包含する。

なお、9-(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセン-1-イル)-3,3-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン、

25

9-(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセン-1-イル)-5-メトキシ-3,3-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン及び

9-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-オキソ-1-シクロヘキセン-1-イル)-3-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オンは既に文献に記載された化合物であり、本発明から除外される。

30

次に、本発明の化合物の製造法について説明する。

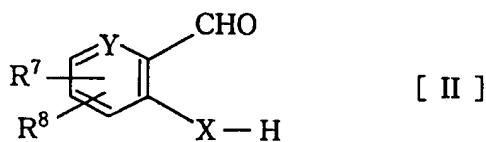
本発明化合物 [I] は、例えば下記の製造法又は実施例に示す方法により製造することができる。ただし、本発明化合物 [I] の製造法はこれら反応例に限定されるものではない。

5

製造法 1

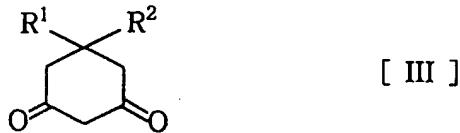
一般式 [II]

10



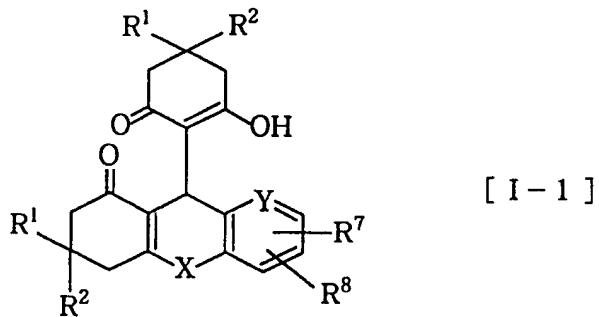
[式中、R⁷、R⁸、X 及び Y は前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [III]

15



[式中、R¹ 及び R² は前記の意味を有する] で表される化合物とを反応させることにより、一般式 [I-1]

20



25

[式中、R¹、R²、R⁷、R⁸、X 及び Y は前記の意味を有する] で表される化合物を製造することができる。

製造法 1 は一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中の R³ 及び R⁴ が一緒になって単結合を意味し、R⁵ 及び R⁶ が一緒になって一般式 [IV]

30



〔式中、 R^1 及び R^2 は前記の意味を有する〕で表される酸素原子が介在しても
5 よい低級アルキリデン基を意味する化合物、即ち、一般式 [I - 1] で表され
る化合物の製造法である。

一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] で表される化合物との反応は、
通常、一般式 [II] で表される化合物 1 モルに対して、一般式 [III] で表され
る化合物を 1 モルないし 5 モル、好ましくは 1.5 モルないし 2.5 モル用いて行
10 われる。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば
水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール等又はその混合溶媒
等が好適である。

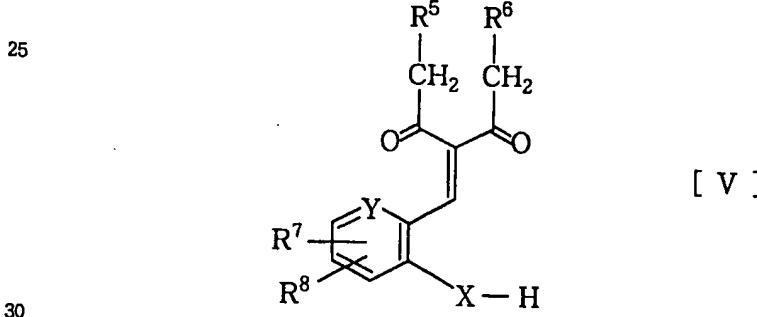
また、上記反応は酸性又は塩基性触媒の存在下に行なうことが好ましく、当
15 該酸性触媒としては、例えば堿酸、酢酸、りん酸、塩酸、硫酸、パラトルエ
ンスルホン酸等を、当該塩基性触媒としては、例えば水酸化ナトリウム、水
酸化カリウム、ピペリジン、トリエチルアミン等を使用することができる。

反応温度は、通常、室温ないし溶媒の沸点、好ましくは 60 °C ないし 120 °C
である。

20 反応時間は、通常、10 分間ないし 24 時間、好ましくは 30 分間ないし 3 時
間である。

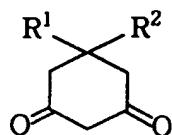
製造法 2

一般式 [V]



[式中、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、X及びYは前記の意味を有する]で表される化合物と、一般式 [III]

5

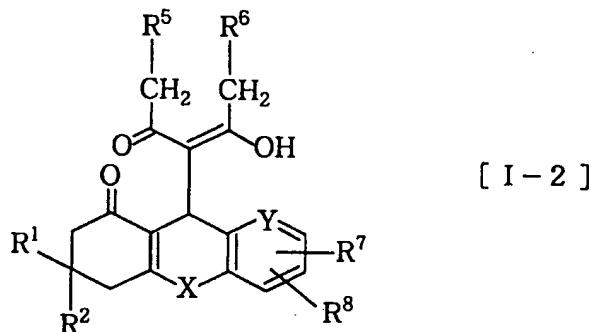


[III]

[式中、R¹及びR²は前記の意味を有する]で表される化合物とを反応させることにより、一般式 [I - 2]

10

15



[I - 2]

[式中、R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、X及びYは前記の意味を有する]で表される化合物を製造することができる。

20 製造法2は一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中のR³及びR⁴が一緒になって単結合を意味する化合物、即ち、一般式 [I - 2] で表される化合物の製造法である。

25

一般式 [V] で表される化合物と一般式 [III] で表される化合物との反応は、通常、一般式 [V] で表される化合物1モルに対して、一般式 [III] で表される化合物を0.5モルないし3モル、好ましくは1モルないし1.5モル用いて行われる。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール等又はその混合溶媒等が好適である。

30

また、上記反応は酸性又は塩基性触媒の存在下に行なうことが好ましく、当該酸性触媒としては、例えば堿酸、酢酸、りん酸、塩酸、硫酸、パラトルエ

ンスルホン酸等を、当該塩基性触媒としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ピペリジン、トリエチルアミン等を使用することができる。

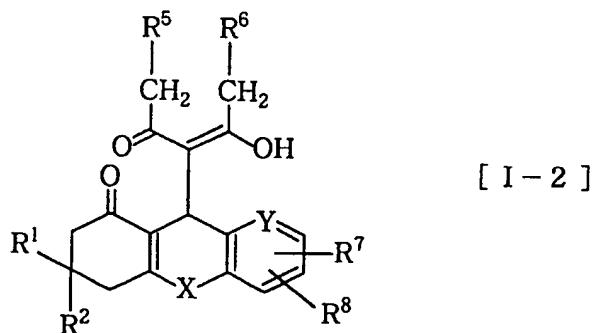
反応温度は、通常、室温ないし溶媒の沸点、好ましくは60°Cないし120°Cである。

反応時間は、通常、10分間ないし24時間、好ましくは30分間ないし3時間である。

製造法3

一般式 [I - 2]

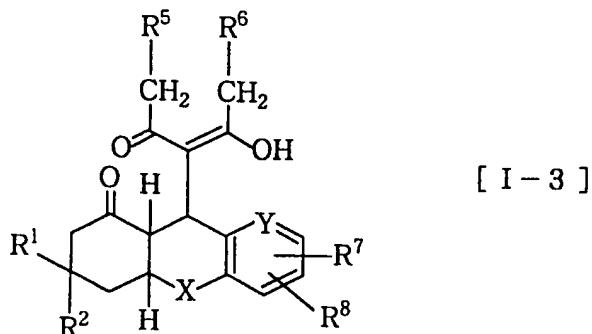
10



15

[式中、R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、X及びYは前記の意味を有する] で表される化合物に、還元剤を作用させることにより、一般式 [I - 3]

20



25

[式中、R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、X及びYは前記の意味を有する] で表される化合物を製造することができる。

製造法3は一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中のR³及びR⁴が同時に水素原子である化合物、即ち、一般式 [I - 3] で表される化合物の製

30

造法である。

上記反応で使用される還元剤としては、例えば水素化ジイソブチルアルミニウムを挙げることができる。

上記反応は、通常、一般式 [I - 2] で表される化合物 1 モルに対して、還元剤を 1 モルないし 5 モル、好ましくは 1.5 モルないし 3 モル用いて行われる。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン等又はその混合溶媒等が好適である。

反応温度は、通常、-100°Cないし室温、好ましくは-80°Cないし0°Cである。

反応時間は、通常、10 分間ないし 24 時間、好ましくは 30 分間ないし 3 時間である。

一般式 [I]、[I - 1]、[I - 2] 又は [I - 3] の化合物は、通常の分離手段により容易に単離精製できる。かかる手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

これらの化合物は、常法により医薬として許容されうる塩とすることができ、また逆に塩から遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

本発明で使用する一般式 [II]、[III] 又は [V] で表される化合物は、市販品を用いるか、公知の方法又はそれに準じる方法を必要に応じ適宜組合せることにより製造することができる。

本発明の化合物の医薬としての有用性は、例えば下記の薬理試験例において NPY 拮抗活性を示すことにより証明される。

薬理試験例 1 (NPY 結合阻害試験)

ヒト NPY Y5 受容体をコードする cDNA 配列 [国際特許出願 WO96/16542 号明細書参照] を、発現ベクター pcDNA3、pRc/RSV (インビトロジェン社製) 及び pCI-neo (プロメガ社製) にクローニングした。得られた発現ベクターをカチオン性脂質法 [プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Proceedings of the national academy of sciences of

the united states of America)、84巻、7413頁(1987年)参照]を用いて宿主細胞COS-7、CHO及びLM(tk-) (アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション)にトランスフェクトし、NPY Y5受容体発現細胞を得た。

5 NPY Y5受容体を発現させた細胞から調製した膜標品を被検化合物及び
20,000cpmの [¹²⁵I]ペプタイドYY (アマーチャム社製)とともに、アッセイ緩衝液 (10mM 塩化マグネシウム、1mM フェニルメチルスルホニルフルオリド、0.1%バシトラシン、0.5%BSAを含む25mM Tris緩衝液、pH7.4) 中で25°C、2時間インキュベーションした後、グラスフィルターGF/Cにて
10 濾過した。0.3% BSAを含む50mM Tris緩衝液、pH7.4にて洗浄後ガンマカウンターにてグラスフィルター上の放射活性を求めた。非特異的結合は
1 μM ペプタイドYY存在下で測定し、特異的 [¹²⁵I]ペプタイドYY結合に対する被検化合物の50%阻害濃度 (IC₅₀値) を求めた [エンドクリノロジー (Endocrinology)、131巻、2090頁(1992年) 参照]。その結果、実施例1
15 の化合物のIC₅₀値は52nM; 実施例28の化合物のIC₅₀値は26nM; 実施例30の化合物のIC₅₀値は14nMであった。

上記に示すとおり、本発明の化合物はNPY Y5受容体に対するペプタイドYY (NPYと同族物質)の結合を強力に阻害した。

以上の結果、本発明の化合物はNPYが関与する各種の疾患、例えば高血
20 圧、腎臓病、心疾患、血管攣縮等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆等の中樞性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患又は緑内障等の処置剤、特に例えば過食症、肥満症、糖尿病等の処置剤として有用である。

本発明の化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、そしてその
25 ような投与に適する形態に製剤化することにより、高血圧、腎臓病、心疾患、血管攣縮等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆等の中樞性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患又は緑内障等の処置剤として供することができる。本発明の化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて各種
30 製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野

において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

これらの添加剤との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあっては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物を全薬剤 1.0～100 重量%、好ましくは 1.0～60 重量% の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

本発明の化合物を例えば臨床の場で使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする処置効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人 1 日あたり、0.1～100mg/kg を 1～数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.001～10mg/kg を 1～数回に分けて投与するのが好ましい。

上記の如く、本発明により、NPY が関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管攣縮等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆等の中樞性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患又は線内障等の処置剤、特に例えば過食症、肥満症、糖尿病等の処置剤

を提供することができ、また、いうまでもなくこれらを用いる当該疾患の新たな処置方法を提供することもできる。

発明を実施するための最良の形態

実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

実施例1

9-(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセニル)-6-メトキシ-3,3-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オンの製造

2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド(500mg)とジメドン(921mg)を酢酸(3.3mL)及び水(6.6mL)に懸濁し、100°Cにて1時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し水を加え、析出した固体を濾取、乾燥することにより、表題化合物(1.05g)を無色粉末として得た。

融点 196 - 198 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.98 (3H, s), 0.99 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.92 (1H, d, J = 16.0Hz), 1.99 (1H, d, J = 16.0Hz), 2.33 (2H, s), 2.34 (1H, d, J = 16.5Hz), 2.40 (1H, d, J = 16.5Hz), 2.46 (1H, d, J = 17.5Hz), 2.59 (1H, d, J = 17.5Hz), 3.77 (3H, s), 4.61 (1H, s), 6.56 - 6.62 (2H, m), 6.89 (1H, m), 10.41 (1H, brs).

実施例1で用いた2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒドを所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例1と同様にして、実施例2~41の化合物を得た。

実施例2

9-(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセニル)-7-メトキシ-3,3-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン

融点 238 - 240 °C

実施例3

9-(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセニ

ル) - 8 - メトキシ - 3, 3 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - キサンテン - 1 - オン

融点 202 - 204 °C

実施例 4

5 9 - (2 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 - シクロヘキセニル) - 3, 3 - ジメチル - 7 - ニトロ - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - キサンテン - 1 - オン

融点 207 - 208 °C

実施例 5

10 6 - ジエチルアミノ - 9 - (2 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 - シクロヘキセニル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - キサンテン - 1 - オン

融点 206 - 210 °C

実施例 6

15 7 - プロモ - 9 - (2 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 - シクロヘキセニル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - キサンテン - 1 - オン

融点 259 - 263 °C

実施例 7

20 5 - フルオロ - 9 - (2 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 - シクロヘキセニル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - キサンテン - 1 - オン

融点 214 - 215 °C

実施例 8

25 5 - ヒドロキシ - 9 - (2 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 - シクロヘキセニル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - キサンテン - 1 - オン

融点 202 - 204 °C

実施例 9

30 6 - ヒドロキシ - 9 - (2 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 -

シクロヘキセニル) - 3, 3-ジメチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン

融点 246 – 248 °C

実施例 10

5 6-エトキシ-9-(2-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセニル) - 3, 3-ジメチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン

融点 175 – 177 °C

実施例 11

10 9-(2-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセニル) - 3, 3-ジメチル-6-プロポキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン

融点 184 – 184.5 °C

実施例 12

15 6-ベンジルオキシ-9-(2-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセニル) - 3, 3-ジメチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン

融点 196.5 – 199 °C

実施例 13

20 7-クロロ-9-(2-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセニル) - 3, 3-ジメチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン

融点 237 – 237.5 °C

実施例 14

25 5-クロロ-9-(2-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセニル) - 3, 3-ジメチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン

融点 237 – 238 °C

実施例 15

30 6-クロロ-9-(2-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-6-オキソ-1-シ

クロヘキセニル) - 3, 3-ジメチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン

融点 198 – 199 °C

実施例 16

5 8-クロロ-9-(2-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-6-オキソ-1-シリクロヘキセニル) - 3, 3-ジメチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.99 (3H, s), 1.01 (6H, s), 1.12 (3H, s), 1.98 – 2.02 (2H, m), 2.34 – 2.39 (4H, m), 2.47 (1H, d, J = 17.1Hz), 2.59 (1H, d, J = 17.1Hz), 4.73 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J = 7.4, 1.6Hz), 7.04 – 7.15 (2H, m), 10.35 (1H, s).

実施例 17

15 5, 7-ジクロロ-9-(2-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-6-オキソ-1-シリクロヘキセニル) - 3, 3-ジメチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン

融点 236 – 237 °C

実施例 18

20 7-フルオロ-9-(2-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-6-オキソ-1-シリクロヘキセニル) - 3, 3-ジメチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン

融点 232 – 233.5 °C

実施例 19

25 6-フルオロ-9-(2-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-6-オキソ-1-シリクロヘキセニル) - 3, 3-ジメチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン

融点 238 – 239 °C

実施例 20

30 5, 6-ジフルオロ-9-(2-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-6-オキソ-1-シリクロヘキセニル) - 3, 3-ジメチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン

融点 233 – 234 °C

実施例 21

9 – (2 – ヒドロキシ – 4, 4 – ジメチル – 6 – オキソ – 1 – シクロヘキセニル) – 3, 3, 6 – トリメチル – 2, 3, 4, 9 – テトラヒドロ – 1H – キサンテン – 1 – オン

5

融点 217 – 219 °C

実施例 22

9 – (2 – ヒドロキシ – 4, 4 – ジメチル – 6 – オキソ – 1 – シクロヘキセニル) – 3, 3, 5 – トリメチル – 2, 3, 4, 9 – テトラヒドロ – 1H – キサンテン – 1 – オン

10

融点 238 – 239.5 °C

実施例 23

6 – エチル – 9 – (2 – ヒドロキシ – 4, 4 – ジメチル – 6 – オキソ – 1 – シクロヘキセニル) – 3, 3 – ジメチル – 2, 3, 4, 9 – テトラヒドロ – 1H – キサンテン – 1 – オン

15

融点 189.5 – 191 °C

実施例 24

9 – (2 – ヒドロキシ – 4, 4 – ジメチル – 6 – オキソ – 1 – シクロヘキセニル) – 6 – イソプロピル – 3, 3 – ジメチル – 2, 3, 4, 9 – テトラヒドロ – 1H – キサンテン – 1 – オン

20

融点 111 – 114 °C

実施例 25

6 – tert – ブチル – 9 – (2 – ヒドロキシ – 4, 4 – ジメチル – 6 – オキソ – 1 – シクロヘキセニル) – 3, 3 – ジメチル – 2, 3, 4, 9 – テトラヒドロ – 1H – キサンテン – 1 – オン

25

融点 208 – 209 °C

実施例 26

7 – (2 – ヒドロキシ – 4, 4 – ジメチル – 6 – オキソ – 1 – シクロヘキセニル) – 10, 10 – ジメチル – 1, 2, 3, 4, 7, 9, 10, 11 – オクタヒドロ – 8H – ベンゾ [c] キサンテン – 8 – オン

30

融点 207 – 209 °C

実施例 27

7 – (2 – ヒドロキシ – 4, 4 – ジメチル – 6 – オキソ – 1 – シクロヘキセニル) – 10, 10 – ジメチル – 7, 9, 10, 11 – テトラヒドロ – 8H – ベンゾ [c] キサンテン – 8 – オン

5 融点 237 – 239 °C

実施例 28

9 – (4, 4 – ジエチル – 2 – ヒドロキシ – 6 – オキソ – 1 – シクロヘキセニル) – 3, 3 – ジエチル – 2, 3, 4, 9 – テトラヒドロ – 1H – キサンテン – 1 – オン

10 融点 170 – 172 °C

実施例 29

9' – (5 – ヒドロキシ – 7 – オキソスピロ [2.5] オクタ – 5 – エン – 6 – イル) – 1' – オキソ – 1', 2', 4', 9' – テトラヒドロスピロ [シクロプロパン – 1, 3' – 3'H – キサンテン]

15 FAB – MS 363 (M + H)

実施例 30

9' – (6 – ヒドロキシ – 8 – オキソスピロ [3.5] ノナ – 6 – エン – 7 – イル) – 1' – オキソ – 1', 2', 4', 9' – テトラヒドロスピロ [シクロブタン – 1, 3' – 3'H – キサンテン]

20 融点 182 – 187 °C

実施例 31

9' – (7 – ヒドロキシ – 9 – オキソスピロ [4.5] デカ – 7 – エン – 8 – イル) – 1' – オキソ – 1', 2', 4', 9' – テトラヒドロスピロ [シクロペンタン – 1, 3' – 3'H – キサンテン]

25

融点 221 – 223 °C

実施例 32

9' – (8 – ヒドロキシ – 10 – オキソスピロ [5.5] ウンデカ – 8 – エン – 9 – イル) – 1' – オキソ – 1', 2', 4', 9' – テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン – 1, 3' – 3'H – キサンテン]

30

融点 192 – 194 °C

実施例 33

9' – (8–ヒドロキシ–10–オキソ–3–オキサスピロ [5.5] ウンデカ–8–エン–9–イル) –1' –オキソ–1', 2', 4', 9' –テトラヒドロスピロ [テトラヒドロピラン–4, 3' –3'H –キサンテン]

融点 227 – 231 °C

実施例 34

9' – (6–ヒドロキシ–8–オキソスピロ [3.5] ノナ–6–エン–7–イル) –6' –メトキシ–1' –オキソ–1', 2', 4', 9' –テトラヒドロスピロ [シクロブタン–1, 3' –3'H –キサンテン]

融点 174.5 – 175 °C

実施例 35

6' –エチル–9' – (6–ヒドロキシ–8–オキソスピロ [3.5] ノナ–6–エン–7–イル) –1' –オキソ–1', 2', 4', 9' –テトラヒドロスピロ [シクロブタン–1, 3' –3'H –キサンテン]

融点 184 – 185.5 °C

実施例 36

9' – (6–ヒドロキシ–8–オキソスピロ [3.5] ノナ–6–エン–7–イル) –6' –メチル–1' –オキソ–1', 2', 4', 9' –テトラヒドロスピロ [シクロブタン–1, 3' –3'H –キサンテン]

融点 210 – 212 °C

実施例 37

5' –フルオロ–9' – (6–ヒドロキシ–8–オキソスピロ [3.5] ノナ–6–エン–7–イル) –1' –オキソ–1', 2', 4', 9' –テトラヒドロスピロ [シクロブタン–1, 3' –3'H –キサンテン]

融点 217 – 220 °C

実施例 38

9 – (4, 4–ジエチル–2–ヒドロキシ–6–オキソ–1–シクロヘキセニル) –3, 3–ジエチル–6–メチル–2, 3, 4, 9–テトラヒドロ–1H–キサンテン–1–オン

融点 169 – 172 °C

実施例 39

9 – (4, 4 – ジエチル – 2 – ヒドロキシ – 6 – オキソ – 1 – シクロヘキセニル) – 3, 3 – ジエチル – 5 – フルオロ – 2, 3, 4, 9 – テトラヒドロ – 1H – キサンテン – 1 – オン

5

融点 149 – 150 °C

実施例 40

9 – (4, 4 – ジエチル – 2 – ヒドロキシ – 6 – オキソ – 1 – シクロヘキセニル) – 3, 3 – ジエチル – 6 – メトキシ – 2, 3, 4, 9 – テトラヒドロ – 1H – キサンテン – 1 – オン

10

融点 172 – 174 °C

実施例 41

9 – (2 – ヒドロキシ – 4, 4 – ジメチル – 6 – オキソ – 1 – シクロヘキセニル) – 3, 3 – ジメチル – 6 – ニトロ – 2, 3, 4, 9 – テトラヒドロ – 1H – キサンテン – 1 – オン

15

融点 220 – 222 °C

実施例 42

9 – (2 – ヒドロキシ – 4, 4 – ジメチル – 6 – オキソ – 1 – シクロヘキセニル) – 6 – イソプロポキシカルボニルアミノ – 3, 3 – ジメチル – 2, 3, 4, 9 – テトラヒドロ – 1H – キサンテン – 1 – オンの製造

20

(1) 6 – アミノ – 9 – (2 – ヒドロキシ – 4, 4 – ジメチル – 6 – オキソ – 1 – シクロヘキセニル) – 3, 3 – ジメチル – 2, 3, 4, 9 – テトラヒドロ – 1H – キサンテン – 1 – オンの製造

25

実施例 41 で得られた 9 – (2 – ヒドロキシ – 4, 4 – ジメチル – 6 – オキソ – 1 – シクロヘキセニル) – 3, 3 – ジメチル – 6 – ニトロ – 2, 3, 4, 9 – テトラヒドロ – 1H – キサンテン – 1 – オン (1.3g) をエタノール (20mL) – テトラヒドロフラン (20mL) に溶解し、塩化ニッケル (40mg) と水素化ホウ素ナトリウム (160mg) を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (40mL) を加えて室温で 1 時間攪拌した後、有機溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル (200mL) にて抽出した。有

30

機層を飽和食塩水 (200mL) にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧下に溶媒を留去することにより、表題化合物 (400mg) を桃色粉末として得た。

(2) 9-(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセニル)-6-イソプロポキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オンの製造

上記で得られた6-アミノ-9-(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセニル)-3,3-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン (110mg) 及びジメチルアミノピリジン (106mg) をクロロホルムに溶解し、0°Cにてクロロ炭酸イソプロピル (113 μL) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50mL) にて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20mL)、次いで飽和食塩水 (20mL) にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) にて精製し、表題化合物 (56mg) を薄茶色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.99 - 1.15 (12H, s), 1.28 (6H, d, J = 6.3Hz), 1.96 (2H, d, J = 5.1Hz), 2.33 (2H, s), 2.50 (2H, d), 4.61 (1H, s), 5.00 (1H, m), 6.65 (1H, s), 6.88 (1H, d), 7, 16 (1H, d), 7.27 (1H, s).

実施例43

6-ベンゾイルアミノ-9-(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセニル)-3,3-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オンの製造

実施例42-(1)で得られた6-アミノ-9-(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセニル)-3,3-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン (100mg) をピリジン (2mL) に溶解し、1-エチル-3-(3-ジエチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (75mg) と安息香酸 (40mg) を加えて室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50mL) にて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20mL)、次いで飽和食塩水 (20mL) にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢

酸エチル=2:1)にて精製し、表題化合物(30mg)を淡黄色固体として得た。

融点 191 - 192°C

実施例 44

6-ブロモ-9-(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセニル)-3,3-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オンの製造

4-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(2.03g)とジメドン(2.60g)を酢酸(4mL)及び水(6mL)に懸濁し、100°Cにて4時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、水(50mL)及び酢酸エチル(100mL)を加えて分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mLx2)で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:1)にて精製し、表題化合物(447mg)を淡褐色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.99 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.93 (2H, d, J = 16.6Hz), 2.00 (2H, d, J = 16.6Hz), 2.33 (2H, s), 2.37 (2H, s), 2.46 (2H, d, J = 17.7Hz), 2.59 (2H, d, J = 17.7Hz), 4.59 (1H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.13 (1H, dd, J = 1.0, 8.2Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.0Hz), 10.34 (1H, brs).

実施例 45

9-(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセニル)-3,3-ジメチル-6-フェニル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オンの製造

実施例44で得られた6-ブロモ-9-(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセニル)-3,3-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン(127.6mg)のN-メチルピロリドン(2mL)溶液へ、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)ークロロホルム付加物(11.0mg)、トリ-2-フリルホスфин(12.6mmol)、塩化リチウム(24.0mg)及びフェニルトリプチルスズ(0.15mL)を加え、窒素雰囲気下で120°Cにて、2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、エーテル(50mL)で希釈し、飽和フッ化カリウム水溶液(50mL)で洗浄し、

水層をエーテル (50mL) で抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル= 3 : 1) にて精製し、表題化合物 (90.0mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

5 ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.00 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.99 (2H, d, J = 2.2Hz), 2.35 (2H, s), 2.39 (2H, d, J = 2.2Hz), 2.50 (1H, d, J = 16.5Hz), 2.62 (2H, d, J = 16.5Hz), 4.69 (1H, s), 7.02 – 7.05 (1H, m), 7.20 – 7.45 (5H, m), 7.53 – 7.60 (2H, m).

実施例 46

10 9 - (2 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 - シクロヘキセニル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - 8 - アザキサンテン - 1 - オンの製造

15 3 - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボキシアルデヒド (190mg) とジメドン (433mg) を酢酸 (1.5mL) 及び水 (3mL) 中、100 °C にて 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - アセトン) にて精製し、表題化合物 (382mg) を無色固体として得た。

20 ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.98 (1.7H, s), 1.03 (1.7H, s), 1.05 (1.7H, s), 1.06 (2.6H, s), 1.12 (2.6H, s), 1.13 (1.7H, s), 1.90 – 2.66 (8H, m), 4.78 (0.57H, s), 4.96 (0.43H, s), 6.98 (0.57H, dd, J = 4.6, 8.1Hz), 7.12 (0.43H, dd, J = 4.7, 8.1Hz), 7.22 (0.43H, dd, J = 1.4, 8.1Hz), 7.30 (0.57H, dd, J = 1.5, 8.1Hz), 7.99 (0.43H, dd, J = 1.4, 4.7Hz), 8.23 (0.57H, dd, J = 1.5, 4.6Hz), 8.91 (0.43H, brs).

実施例 47

25 9 - (1 - アセチル - 2 - ヒドロキシプロペニル) - 3, 3 - ジメチル - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1H - キサンテン - 1 - オンの製造

30 3 - アセチル - 4 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 3 - プテン - 2 - オン (473mg) とジメドン (325mg) をエタノール - 水 (1 : 1) (6mL) 中、20 分間環流した。反応混合物を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) により精製し、表題化合物 (271mg) を無色固体として得た。

融点 109 – 110 °C

実施例 48

9 – (2 – ヒドロキシ – 4, 4 – ジメチル – 6 – オキソ – 1 – シクロヘキセニル) – 3, 3 – ジメチル – 2, 3, 4, 9 – テトラヒドロ – 1H – 10 – チアアントラセン – 1 – オンの製造

2 – メルカプトベンズアルデヒド (1.99g) とジメドン (4.00g) を酢酸 (15mL) 及び水 (20mL) に懸濁し、100 °Cにて2時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し水を加え、析出した固体を濾取、乾燥することにより、表題化合物 (3.05g) を黄色粉末として得た。

融点 189 – 190 °C

実施例 49

(4aS*, 9S*, 9aS*) – 9 – (2 – ヒドロキシ – 4, 4 – ジメチル – 6 – オキソ – 1 – シクロヘキセニル) – 3, 3 – ジメチル – 2, 3, 4, 4a, 9, 9a – ヘキサヒドロ – 1H – キサンテン – 1 – オンの製造

9 – (2 – ヒドロキシ – 4, 4 – ジメチル – 6 – オキソ – 1 – シクロヘキセニル) – 3, 3 – ジメチル – 2, 3, 4, 9 – テトラヒドロ – 1H – キサンテン – 1 – オン (10.0g) をテトラヒドロフラン (500mL) に溶解し、– 78 °Cに冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウムの1.0Mトルエン溶液 (68.3mL) を加え、– 78 °Cにて1時間攪拌した。反応混合物にメタノール (10mL) を加え室温まで昇温し、減圧濃縮した。得られた油状物に酢酸エチル (200mL) を加え、1N 塩酸 (100mL) 及び飽和食塩水 (50mL) で順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮した後、イソプロピルエーテルから再結晶し、表題化合物 (8.85g) を無色結晶として得た。

融点 190 – 191 °C

実施例 50

(4aS*, 9R*, 9aR*) – 9 – (2 – ヒドロキシ – 4, 4 – ジメチル – 6 – オキソ – 1 – シクロヘキセニル) – 3, 3 – ジメチル – 2, 3, 4, 4a, 9, 9a – ヘキサヒドロ – 1H – キサンテン – 1 – オンの製造

実施例 49で得られた (4aS*, 9S*, 9aS*) – 9 – (2 – ヒドロキシ – 4, 4 – ジメチル – 6 – オキソ – 1 – シクロヘキセニル) – 3, 3 – ジメチル – 2, 3, 4,

4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-キサンテン-1-オン (80mg) をテトラヒドロフラン-メタノール (1 : 1) (4mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (14mg) を加え50°Cにて4時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (20mL) を加え飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル)、及び分取薄層クロマトグラフィー (シリカゲル/ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、表題化合物 (5.0mg) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.91 (3H, s), 1.03 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.19 (3H, s), 2.00 – 2.53 (8H, m), 3.29 (1H, t, J = 10.4Hz), 3.90 (1H, td, J = 4.5, 10.4Hz), 4.16 (1H, d, J = 10.4Hz), 6.79 – 6.90 (2H, m), 6.95 (1H, m), 7.15 (1H, m), 9.14 (1H, s).

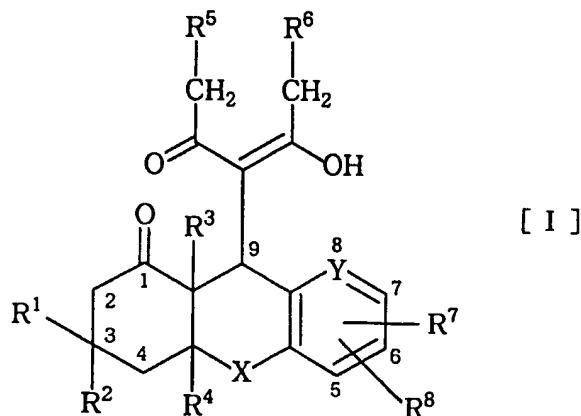
産業上の利用可能性

本発明の化合物は、NPY拮抗作用を有するため、NPYが関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管攣縮等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆等の中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患又は線内障等の処置剤として有用である。

請 求 の 範 囲

(1) 一般式 [I]

5



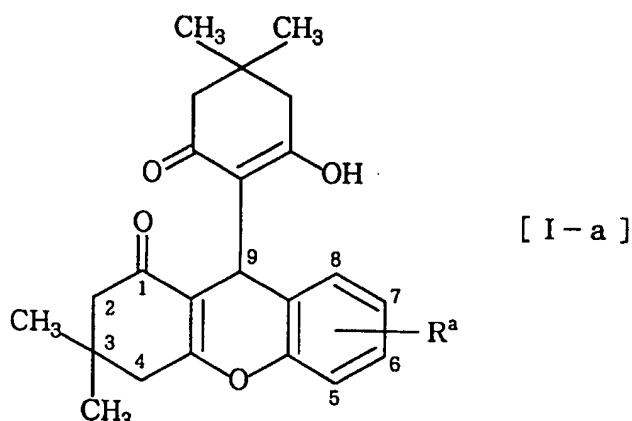
10

[式中、R¹は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又はR²と一緒にあって酸素原子が介在してもよい低級アルケン基を意味し；R²は低級アルキル基を意味するか、又はR¹と一緒にになって前記の意味を有し；R³及びR⁴は同時に水素原子を意味するか、又は両者が一緒にになって単結合を意味し；R⁵及びR⁶は同時に水素原子を意味するか、又は両者が一緒にになって酸素原子が介在してもよい低級アルキリデン基を意味し；R⁷及びR⁸は独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アリール基、アラルキルオキシ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキカルボニルアミノ基若しくはアリールカルボニルアミノ基を意味するか、又は両者が一緒にになって、低級アルケン基、若しくは隣接する環とオルト縮合するベンゼン環を意味し；Xは酸素原子又は硫黄原子を意味し；Yはメチン基又は窒素原子を意味する]で表される化合物（ただし、9-(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセン-1-イル)-3,3-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン、9-(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセン-1-イル)-5-メトキシ-3,3-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン及び9-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-オキソ-

1-シクロヘキセン-1-イル) -3-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-
1H-キサンテン-1-オンを除く) 又はその塩。

(2) 一般式 [I-a]

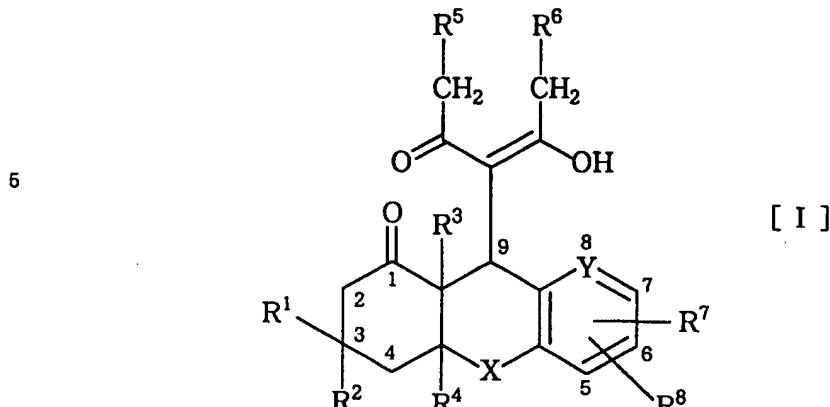
5



10

[式中、R^aはハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基又はジ低級
15 アルキルアミノ基を意味する(ただし、R^aがメトキシ基のとき、5位への置換
を意味しない)]で表される化合物である請求項1記載の化合物。

- (3) R¹及びR²がともに低級アルキル基であり、かつR⁵及びR⁶が一緒になって直鎖状又は分岐状の低級アルキリデン基である請求項1記載の化合物。
 (4) R¹及びR²が一緒になって酸素原子が介在してもよい低級アルキレン基で
あり、かつR⁵及びR⁶が一緒になって酸素原子が介在してもよい環状の低級ア
ルキリデン基である請求項1記載の化合物。
 (5) R³及びR⁴が一緒になって単結合である請求項1記載の化合物。
 (6) R⁷及びR⁸が、それぞれ5位又は6位に存在し、かつ独立して水素原子、ハ
ロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基である請求項1記載の化
合物。
 (7) R^aがフッ素原子であって、5位への置換体である請求項2記載の化合物。
 (8) R^aがメトキシ基であって、6位への置換体である請求項2記載の化合物。
 (9) Xが酸素原子である請求項1記載の化合物。
 (10) Yがメチン基である請求項1記載の化合物。
 30 (11) 一般式 [I]



[式中、R¹は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又はR²と一緒にあって酸素原子が介在してもよい低級アルキレン基を意味し；R²は低級アルキル基を意味するか、又はR¹と一緒にあって前記の意味を有し；R³及びR⁴は同時に水素原子を意味するか、又は両者が一緒にあって単結合を意味し；R⁵及びR⁶は同時に水素原子を意味するか、又は両者が一緒にあって酸素原子が介在してもよい低級アルキリデン基を意味し；R⁷及びR⁸は独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アリール基、アラルキルオキシ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキカルボニルアミノ基若しくはアリールカルボニルアミノ基を意味するか、又は両者が一緒にあって、低級アルキレン基、若しくは隣接する環とオルト縮合するベンゼン環を意味し；Xは酸素原子又は硫黄原子を意味し；Yはメチン基又は窒素原子を意味する]で表される化合物（ただし、9-(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセン-1-イル)-3,3-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン、9-(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセン-1-イル)-5-メトキシ-3,3-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン及び9-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-オキソ-1-シクロヘキセン-1-イル)-3-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オンを除く）又はその塩を有効成分とする神経ペプチドY受容体拮抗剤。

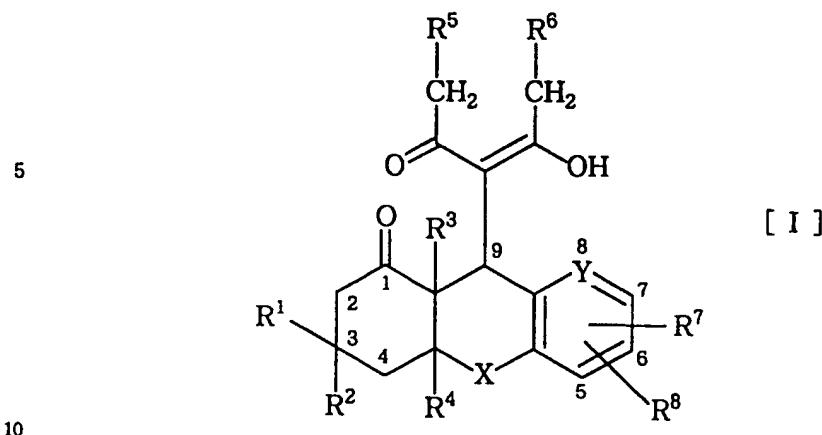
15

20

25

30

(12) 一般式 [I]



[式中、R¹は水素原子又は低級アルキル基を意味するか、又はR²と一緒にあって酸素原子が介在してもよい低級アルキレン基を意味し；R²は低級アルキル基を意味するか、又はR¹と一緒にあって前記の意味を有し；R³及びR⁴は同時に水素原子を意味するか、又は両者が一緒にあって単結合を意味し；R⁵及びR⁶は同時に水素原子を意味するか、又は両者が一緒にあって酸素原子が介在してもよい低級アルキリデン基を意味し；R⁷及びR⁸は独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アリール基、アラルキルオキシ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキカルボニルアミノ基若しくはアリールカルボニルアミノ基を意味するか、又は両者が一緒にあって、低級アルキレン基、若しくは隣接する環とオルト縮合するベンゼン環を意味し；Xは酸素原子又は硫黄原子を意味し；Yはメチル基又は窒素原子を意味する]で表される化合物（ただし、9-(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセン-1-イル)-3,3-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン、9-(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-6-オキソ-1-シクロヘキセン-1-イル)-5-メトキシ-3,3-ジメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オン及び9-(2-ヒドロキシ-4-メチル-6-オキソ-1-シクロヘキセン-1-イル)-3-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-キサンテン-1-オンを除く）又はその塩を有効成分とする過食症、肥満症又は糖尿病の処置剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04314

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D311/82, C07D311/96, C07D335/10, C07D491/052, A61K31/35,
A61K31/38, A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D311/82, C07D311/96, C07D335/10, C07D491/052, A61K31/35,
A61K31/38, A61K31/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Spectrochim. Acta Part A, Vol. 52, No. 11, (1996) p.1433-1454 Richard J. Cremlyn et al., "NMR spectral studies of dimodone-aldehyde adducts Part 2. ¹ H and ¹³ C NMR studies of the adducts"	1-12
A	Spectrochim. Acta Part A, Vol. 51, No. 14, (1995) p.2525-2530 Alan G. Osborne et al., "Re-examination of the ¹³ C NMR spectrum of xanthene: a revised correlation for the carbocyclic ring ³ J _{CH} meta-coupling constants in fused oxygen heterocycles"	1-12
A	Latv. PSR Zinat. Akad. Vestis, Kim. Ser., No. 1, (1976) p.105-106 Lema J. et al., "Structure of products of salicylaldehyde condensation with cyclohexene-1,3-diones"	1-12

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"&" document member of the same patent family

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

Date of the actual completion of the international search
8 January, 1999 (08. 01. 99)Date of mailing of the international search report
19 January, 1999 (19. 01. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/04314

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl° C07D 31 1/82, C07D 31 1/96, C07D 33 5/10, C07D 49 1/052,
A61K 31/35, A61K 31/38, A61K 31/44

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl° C07D 31 1/82, C07D 31 1/96, C07D 33 5/10, C07D 49 1/052,
A61K 31/35, A61K 31/38, A61K 31/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Spectrochim. Acta Part A, Vol. 52, No. 11, (1996) p. 1433-1454 Richard J. Cremlin et al, "NMR spectral studies of dimodone -aldehyde adducts Part 2. ¹ H and ¹³ C NMR studies of the adducts"	1-12
A	Spectrochim. Acta Part A, Vol. 51, No. 14, (1995) p. 2525-2530 Alan G. Osborne et al, "Re-examination of the ¹³ C NMR spectrum of xanthene: a revised correlation for the carbocyclic ring ³ J _{meta} -coupling constants in fused oxygen heterocycles"	1-12

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す
もの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日
以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する
文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって
て出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理
論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに
よって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 08.01.99	国際調査報告の発送日 19.01.99
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 井上 典之 電話番号 03-3581-1101 内線 6851 4C 9360 印

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	Latv. PSR Zinat. Akad. Vestis, Kim. Ser., No. 1, (1976) p. 105-106 Lema J. et al, "Structure of products of salicylaldehyde condensation with cyclohexene-1,3-diones"	1-12